

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Atropine sulfate Noridem 1 mg/ml solution injectable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque ampoule de 1 ml contient 1 mg de sulfate d'atropine.

Chaque millilitre (ml) d'Atropine sulfate Noridem contient environ 3,54 mg (0,154 mmol) de sodium.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable.

Solution limpide et incolore.

pH : 3,00 - 4,50

Osmolalité : 270 à 310 mOsm/kg

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

- Atropine sulfate Noridem est indiqué chez l'enfant de tout âge et chez l'adulte dans le traitement de la bradycardie, induite par des anesthésiques ou par d'autres médicaments.
- En association avec la néostigmine lors de l'inversion de l'effet des myorelaxants non dépolarisants.
- Intoxication par les pesticides organophosphorés et autres agents anticholinestérasiques.

Atropine sulfate Noridem peut également être utilisé comme pré-anesthésique avant l'induction de l'anesthésie générale (diminue le risque d'inhibition vagale et réduit les sécrétions salivaires et bronchiques).

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Adultes

- Traitement de la bradycardie : Administrer 0,5 mg par voie intraveineuse et, si nécessaire, répéter la dose toutes les 3 à 5 minutes, jusqu'à une dose totale de 3 mg.
- En association avec la néostigmine lors de l'inversion de l'effet des myorelaxants non dépolarisants : Administrer par voie intraveineuse 0,6 - 1,2 mg
- Prémédication (pour réduire le risque d'inhibition vagale, ainsi que les sécrétions salivaires et bronchiques) : administrer 0,3 à 0,6 mg par voie intraveineuse immédiatement avant l'induction de l'anesthésie ou par voie intramusculaire/sous-cutanée 30 à 60 minutes avant l'induction de l'anesthésie.
- En tant qu'antidote (traitement de l'intoxication aux anticholinestérasiques, tels que les pesticides organophosphorés, et traitement de l'intoxication par les champignons) : administrer 0,5 à 2 mg de sulfate d'atropine par voie intraveineuse. La dose peut être répétée après 5 minutes et toutes les 10 à 15 minutes par la suite selon le besoin, jusqu'à disparition des signes et symptômes (cette dose peut être dépassée plusieurs fois).

Population pédiatrique

- Traitement de la bradycardie : administrer 0,02 mg/kg de poids corporel par voie intraveineuse en une seule dose, jusqu'à un maximum de 0,6 mg.
- En association avec la néostigmine lors de l'inversion de l'effet des myorelaxants non dépolarisants : administrer 0,02 mg/kg de poids corporel par voie intraveineuse.
- Prémédication (pour diminuer le risque d'inhibition vagale, ainsi que les sécrétions salivaires et bronchiques) : administrer 0,01 - 0,02 mg/kg de poids corporel (pour un maximum de 0,6 mg par dose) par voie intraveineuse immédiatement avant l'induction de l'anesthésie ou par voie intramusculaire/sous-cutanée 30 - 60 minutes avant l'induction de l'anesthésie.
- En tant qu'antidote (traitement de l'intoxication aux anticholinestérasiques, tels que les pesticides organophosphorés et dans le traitement de l'intoxication aux champignons) : administrer 0,02 mg/kg de poids corporel par voie intraveineuse, répéter plusieurs fois jusqu'à disparition des signes et symptômes d'intoxication muscarinique.

Ajustements posologiques

En général, la posologie doit être ajustée en fonction de la réponse et de la tolérance du patient.

La posologie est généralement augmentée jusqu'à ce que les effets indésirables deviennent intolérables jusqu'à une dose maximale de 3 mg chez l'adulte et de 0,6 mg chez l'enfant ; une légère diminution de la dose donne alors la posologie maximale tolérée par le patient.

Populations spéciales

La prudence est recommandée chez les personnes âgées et les patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique (voir rubrique 4.4).

Mode d'administration

L'atropine est administrée par injection intraveineuse, sous-cutanée ou intramusculaire.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

L'utilisation d'atropine est également contre-indiquée :

- dans l'hypertrophie prostatique, car elle stimule la rétention urinaire
- en cas d'obstruction du tractus gastro-intestinal (par exemple, sténose pyloro-duodénale)
- dans l'iléus paralytique ou l'atonie intestinale (en particulier chez les patients gériatriques et affaiblis)
- dans la colite ulcéreuse, car elle peut entraîner un iléus ou un mégacolon
- dans la myasthénie grave (sauf si administré dans le but de réduire les effets muscariniques indésirables causés par les agents anticholinestérasiques)
- dans le glaucome à angle fermé ou à angle étroit entre l'iris et la cornée, car il peut augmenter la pression intraoculaire
- lorsque la température ambiante est élevée, notamment chez les enfants et en cas d'hyperthermie
- dans l'insuffisance cardiaque, la chirurgie cardiaque et la tachycardie, car elle peut augmenter davantage la fréquence cardiaque
- en cas d'hémorragie aiguë associée à une fonction cardiovasculaire instable
- dans la thyrotoxicose

Toutes ces contre-indications ne s'appliquent toutefois pas aux situations d'urgence engageant le pronostic vital (comme les situations de bradycardie ou d'intoxication aux pesticides organophosphorés).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

L'atropine doit être administrée avec prudence chez les enfants et les personnes âgées car ils sont plus sensibles aux effets indésirables. La même précaution doit être prise en cas de colite pseudomembraneuse, de diarrhée, d'hyperthyroïdie, d'infection gastro-intestinale (ex : dysenterie), de maladie hépatique ou rénale et d'hypertension.

L'administration systémique d'agents antimuscariniques chez les patients affaiblis atteints d'une maladie pulmonaire chronique peut entraîner la formation de bouchons de mucus bronchique en raison de la diminution des sécrétions bronchiques.

Dans le traitement du parkinsonisme, l'augmentation de la dose d'atropine à administrer ainsi que le changement de traitement doivent être progressifs (le traitement antimuscarinique ne doit pas être interrompu brutalement).

Les personnes atteintes du syndrome de Down semblent avoir une sensibilité accrue à l'atropine. En revanche, les personnes atteintes d'albinisme montrent une certaine résistance à ce médicament.

L'administration de petites doses peut entraîner une bradycardie paroxystique.

Les antimuscariniques peuvent retarder la vidange gastrique et par conséquent peuvent entraîner une stase chez les patients souffrant d'ulcères gastriques. Des mesures de précaution sont également nécessaires pour les patients présentant des problèmes de reflux œsophagien ou ceux présentant une hernie hiatale associée à un reflux gastro-œsophagien, car les antimuscariniques diminuent la motilité gastrique et la pression exercée par le sphincter œsophagien inférieur.

En ce qui concerne les résultats des tests de laboratoire, les antimuscariniques interfèrent avec le test de sécrétion d'acide gastrique. L'administration d'antimuscarinique n'est pas recommandée dans les 24 heures précédant le test, car ces médicaments antagonisent l'effet de la pentagastrine et de l'histamine sur l'évaluation de la fonction de sécrétion d'acide gastrique. Les antimuscariniques, et en particulier l'atropine, interfèrent avec l'excrétion de la phénolsulfonphtaléine (PSP). L'atropine utilise le même mécanisme tubulaire de sécrétion que la phénolsulfonphtaléine (PSP), produisant une diminution de l'excrétion urinaire de la PSP. Les patients qui subissent ce test ne doivent pas recevoir d'atropine en même temps.

Les antimuscariniques pouvant augmenter la pression intraoculaire, il est conseillé, chez certains patients et en fonction de leur état, de surveiller ce paramètre.

N'utilisez pas ce médicament si vous remarquez que la solution est trouble, ou s'il y a des sédiments, ou si le récipient n'est pas intact.

Manipulez le produit dans les conditions d'asepsie normalement applicables aux solutions injectables. Jeter toute quantité résiduelle inutilisée.

Apport de sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par ml, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

a) Avec des médicaments aux propriétés anticholinergiques

Les patients recevant des agents antimuscariniques en association avec de l'amantadine, des antihistaminiques, des antiparkinsoniens, des butyrophénones ou des phénothiazines, des antidépresseurs tricycliques ou des agents antiarythmiques ayant des propriétés anticholinergiques (par exemple procaïnamide) ont un risque accru de développer des effets anticholinergiques indésirables.

b) Effets sur l'absorption gastro-intestinale du médicament

La diminution de la motilité gastrique causée par les agents antimuscariniques peut affecter l'absorption de certains médicaments. Par exemple, l'administration simultanée d'un antimuscarinique et de la lévodopa peut diminuer l'absorption de la lévodopa dans l'intestin, car elle augmente le métabolisme du médicament dans l'estomac. Si l'administration des antimuscariniques est interrompue sans réduire simultanément la dose de lévodopa, des effets toxiques peuvent apparaître en raison de l'augmentation de l'absorption de la lévodopa.

Les patients prenant simultanément des antimuscariniques et de la digoxine doivent être surveillés car ils peuvent développer une intoxication digitalique.

Étant donné que les antimuscariniques peuvent diminuer la production d'acide chlorhydrique dans l'estomac et/ou augmenter le pH gastrique, ils peuvent diminuer l'absorption gastro-intestinale du kétoconazole. Si un traitement concomitant est nécessaire, l'agent antimuscarinique doit être administré au moins deux heures après l'administration du kétoconazole.

Potentiellement, les antimuscariniques peuvent retarder l'effet thérapeutique (par exemple analgésie, action antipyrétique) de l'acétaminophène.

c) Avec glucocorticoïdes, corticotropine (ACTH) ou halopéridol

Un traitement antimuscarinique à long terme concomitant peut entraîner une augmentation de la pression intraoculaire. De plus, l'efficacité antipsychotique de l'halopéridol peut diminuer chez les patients schizophrènes.

d) Avec des agents alcalinisants urinaires (anti-acides contenant du calcium et/ou du magnésium, des inhibiteurs de l'anhydrase carbonique, des citrates et du bicarbonate de sodium).

L'excrétion urinaire des antimuscariniques peut être retardée en raison de l'alcalinisation urinaire, avec la maximisation des effets thérapeutiques et/ou indésirables de ce type de médicament.

e) Avec cyclopropane

L'administration intraveineuse simultanée d'antimuscarinique avec l'anesthésique cyclopropane peut déclencher des arythmies ventriculaires.

f) Avec guanadrel, guanéthidine

L'administration simultanée peut antagoniser l'action inhibitrice antimuscarinique sur la sécrétion gastrique d'acide chlorhydrique.

g) Avec des inhibiteurs de la monoamine oxydase (MAO), y compris la furazolidone, la procarbazine et la pargyline.

L'administration simultanée peut intensifier les effets indésirables muscariniques en raison de l'action antimuscarinique secondaire de ces médicaments. De plus, les IMAO peuvent bloquer la détoxification antimuscarinique, renforçant ainsi leur action.

h) Avec des analgésiques opiacés

L'administration simultanée des antimuscariniques peut augmenter le risque de constipation sévère, pouvant entraîner un iléus paralytique et/ou une rétention urinaire.

i) Avec du chlorure de potassium, en particulier les préparations en matrice de cire

L'administration simultanée des antimuscariniques peut augmenter la sévérité du trouble gastro-intestinal induit par le chlorure de potassium.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

L'atropine pénètre dans le placenta.

Bien qu'aucune étude bien contrôlée n'ait été menée sur l'homme, les études animales n'indiquent pas d'effets nocifs directs ou indirects en ce qui concerne la toxicité pour la reproduction (voir rubrique 5.3).

L'administration intraveineuse d'atropine pendant la grossesse peut entraîner une tachycardie fœtale. Par conséquent, l'atropine ne peut être administrée pendant la grossesse que lorsque le bénéfice potentiel justifie le risque potentiel pour le fœtus.

Allaitement

Aucun problème n'a été signalé chez l'homme concernant l'administration d'atropine pendant l'allaitement. Cependant, le rapport bénéfice/risque doit être pris en compte du fait du passage de l'atropine dans le lait maternel, car les enfants sont particulièrement sensibles à ce médicament. Les antimuscariniques suppriment la lactation.

Fertilité

Le sulfate d'atropine réduit la fertilité chez les rats mâles, probablement en raison d'un effet inhibiteur sur le transport du sperme et du liquide séminal pendant le processus d'émission.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Les antimuscariniques pouvant entraîner une somnolence et une vision trouble, les patients qui ont reçu ce type de traitement ne doivent pas pratiquer d'activités nécessitant une acuité mentale ou visuelle (par exemple l'utilisation/conduite de machines).

4.8 Effets indésirables

Les effets indésirables de l'atropine sont généralement fréquents et dans la plupart des cas dépendent de la posologie et sont liés à une action pharmacologique prolongée.

Les effets indésirables considérés comme liés au médicament sont énumérés ci-dessous dans une liste tabulée par classe de système d'organes et par fréquence, selon la convention suivante : très fréquent ($\geq 1/10$); fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$); peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$); rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$); très rare ($< 1/10\ 000$); fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

MedDRA Classification par système-organe	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare	Indéterminée
Affections hématologiques et du système						Leucocytose
Affections du système immunitaire				Hypersensibilité	Réactions anaphylactique s, y compris choc anaphylactique	
Affections psychiatriques		Hallucinations				
Affections du système nerveux		Céphalées, désorientation temporo-spatiale, somnolence	Insomnie			

Affections oculaires	Vision trouble	Dilatation pupillaire (mydriase) avec perte d'accommodation oculaire (cycloplégie), photophobie, glaucome				
Affections de l'oreille et du labyrinthe			Sensation de vertige			
Affections cardiaques		Bradycardie (après l'administration de faibles doses), tachycardie (après l'administration de fortes doses), palpitations et arythmie cardiaque				
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales			Congestion nasale			
Affections gastro-intestinales	Bouche sèche (xérostomie)	Diminution de la tonicité et de la motilité du tractus gastro-intestinal, constipation, vomissements, iléus paralytique, dysphagie, changement de goût				
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Rougeur et peau sèche, urticaire				
Affections du rein et des voies urinaires		Dysurie et rétention urinaire				
Affections des organes de reproduction et sein			Dysfonction érectile			
Troubles généraux et anomalies au site d'administration			Hyperthermie			

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration :
Agence fédérale des médicaments et des produits de santé - Division Vigilance - EUROSTATION II -
Place Victor Horta, 40/ 40 - B-1060 Bruxelles - Site internet : <http://www.afmps.be> - e-mail:
adversedrugreactions@fagg-afmps.be

4.9 Surdosage

Symptômes

L'intoxication à l'atropine survient lorsque le patient reçoit des doses excessives. Il faut tenir compte du fait que la sensibilité à l'atropine varie d'une personne à l'autre.

L'administration de doses toxiques de ce médicament provoque la tachycardie, une respiration rapide, une hyperpyrexie et une stimulation du système nerveux central. Cela conduit à l'anxiété, à la confusion, à l'excitation, aux réactions psychotiques, aux hallucinations et au délire. Des convulsions peuvent parfois survenir. Une éruption cutanée peut également apparaître sur le visage et la partie supérieure du torse. En cas d'intoxication sévère, la stimulation centrale peut entraîner une dépression du système nerveux central, un coma, une insuffisance respiratoire ou circulatoire et la mort.

Traitement

Pour contrer les symptômes anticholinergiques, des médicaments cholinergiques tels que la néostigmine (1 mg de néostigmine par voie intramusculaire toutes les 2 à 3 heures) peuvent être administrés. Le plus grand danger réside dans les actions centrales de ce médicament, car ils ne sont pas antagonisés par les médicaments parasymphomimétiques et ne peuvent traiter que les symptômes. Ainsi, si le symptôme est une excitation, nous utilisons des médicaments dépresseurs comme le diazépam ; si la phase dépressive est atteinte, la caféine peut également être ingérée. Lorsque la pression artérielle baisse trop, des amines vasopresseurs peuvent être administrés. Si la détresse respiratoire est sévère, le patient doit être placé sous respirateur artificiel avec administration d'oxygène.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Belladone et dérivés, seuls, alcaloïdes de la belladone : amines tertiaires
Code ATC : A03BA01

Les alcaloïdes solanacées - l'atropine et la scopolamine - présentent deux actions fondamentales :

- a) anticholinergique ou parasympholytique, bloquant l'action muscarinique de l'acétylcholine
- b) stimulant ou dépresseur du système nerveux central, selon le cas. La première de ces actions est la plus importante.

L'action pharmacologique de l'atropine (amine tertiaire) résulte essentiellement de l'action de la l-hyoscyamine ; La d-hyoscyamine n'a pratiquement aucune action antimuscarinique. En général, l'atropine est plus puissante que la scopolamine pour son action antimuscarinique sur le cœur et les muscles lisses des intestins et des bronches ; et moins puissante que la scopolamine dans son action antimuscarinique dans l'iris, le corps ciliaire et certaines glandes sécrétoires (salivaires, bronchiques et sudoripares).

Contrairement à la scopolamine, l'atropine stimule le système nerveux central aux posologies normales.

Action oculaire

L'atropine, lorsqu'elle est instillée au niveau oculaire, produit une mydriase (dilatation de la pupille) et une cycloplégie (perte d'accommodation oculaire). La pupille reste largement dilatée et non protégée en ce qui concerne la lumière, ce qui favorise l'apparition de photophobie et de maux de tête. La pression intraoculaire a tendance à augmenter légèrement dans le globe oculaire normal. Cependant, en cas de glaucome, cette augmentation peut être intense conduisant à un glaucome aigu. Cela se produit davantage en cas de glaucome à angle fermé, ce qui peut conduire à la cécité.

Action sur le système cardiovasculaire

L'action cardiaque antimuscarinique dépend de la posologie. L'administration de doses moyennes d'antimuscarinique (par exemple 0,4-0,6 mg d'atropine) peut produire une légère diminution de la fréquence cardiaque, qui peut être attribuée à une stimulation vagale centrale ; cela se produit avant le blocage cholinergique périphérique. L'administration de doses plus élevées (par exemple 1 à 2 mg d'atropine) conduit progressivement à une tachycardie en bloquant l'inhibition vagale normale du nodule sino-auriculaire. Les effets de l'antimuscarinique sur le cœur sont parfois imprévisibles et paradoxaux en fonction du système de conduction du stimulus cardiaque et de l'état physiologique du cœur.

L'antimuscarinique peut également provoquer une vasodilatation cutanée, en particulier lorsqu'il est administré à des doses toxiques.

L'atropine est le principal antimuscarinique utilisé dans le diagnostic, l'évaluation et le traitement des problèmes cardiaques. L'atropine a un effet chronotrope positif en accélérant le rythme sinusal par un blocage parasympathique direct. Même si l'atropine est efficace en cas de bradycardie sinusale secondaire, c'est-à-dire avec des causes extracardiaques, elle est peu ou pas efficace en cas de bradycardie sinusale provoquée par une maladie du nœud sinusal. L'effet de l'atropine sur le système His-Purkinje est imprévisible.

Au cours du traitement par antimuscariniques, des arythmies auriculaires, une dissociation auriculo-ventriculaire, une tachycardie ventriculaire et une fibrillation peuvent survenir. Les jeunes adultes en bonne santé semblent être plus sensibles à ces effets que les autres groupes d'âge, probablement en raison de l'importance accrue du tonus vagal cardiaque dans ce groupe d'âge. On ne sait pas si cette vasodilatation sera une réponse compensatoire pour dissiper une augmentation de la température corporelle ou un effet direct du médicament dans le sang cutané.

Action sur le système respiratoire

Les antimuscariniques réduisent le volume des sécrétions du nez, de la bouche, du pharynx et des bronches. Ils détendent les muscles lisses des bronches et des bronchioles, réduisant ainsi la résistance au passage de l'air. L'atropine est un bronchodilatateur puissant, particulièrement efficace en cas de bronchoconstriction induite par stimulation parasympathique. Bien que certains médecins soient prudents quant à l'utilisation des antagonistes muscariniques chez les patients asthmatiques, puisque ces médicaments réduisent les sécrétions physiologiques, l'utilisation d'atropine par inhalation orale est efficace et a été vérifiée pour la prévention des bronchospasmes d'origine antigénique et induits par l'exercice physique ou par méthacholine, chez ce groupe.

L'atropine et la scopolamine réduisent la survenue du laryngospasme pendant l'anesthésie générale. Ils agissent indirectement en réduisant les sécrétions, et ceux-ci peuvent stimuler le reflux du laryngospasme. Il semble qu'il n'y ait pas de blocage direct du muscle squelettique du larynx. L'antagoniste-muscarinique bloque la stimulation de la guanylcyclase induite par l'acétylcholine et réduit ainsi les concentrations tissulaires de guanosine monophosphate cyclique (GMPc), un médiateur de la bronchoconstriction.

Action sur le système nerveux central

L'atropine stimule la moelle épinière et les centres cérébraux supérieurs et affecte le système nerveux central, en tant qu'antimuscarinique, utilisé pour traiter la maladie de Parkinson (trihexyphénydyle). La conduction cholinergique du système nerveux central implique essentiellement des récepteurs

nicotiniques dans le cerveau. Les effets sur le système nerveux central aux doses normales d'atropine et de médicaments apparentés résultent de son action antimuscarinique centrale. Cette action se limite généralement à une stimulation vagale modérée, ce qui entraîne une diminution de la fréquence cardiaque. L'administration d'atropine et de médicaments apparentés à des doses toxiques entraîne une forte stimulation centrale, conduisant à des situations d'anxiété, d'irritabilité, de désorientation, d'hallucinations et de délire. Ce type d'action résulte probablement des effets antimuscariniques entre autres. La stimulation entraînera éventuellement une dépression, un coma, une paralysie de la moelle épinière et la mort, au fur et à mesure qu'on augmente la dose d'antimuscarinique. Les antimuscariniques semblent provoquer une augmentation de la libération et du renouvellement de l'acétylcholine dans le système nerveux central, ce qui peut activer les récepteurs nicotiniques dans le cerveau.

Action sur le tractus gastro-intestinal

Les antimuscariniques ont plusieurs effets anti-sécrétoires sur le tractus gastro-intestinal, entre autres réduisant le volume de salive et produisant une xérostomie. Les effets des récepteurs sur les glandes salivaires sont généralement plus sensibles au blocage antimuscarinique que tout autre récepteur muscarinique (par ex. ceux qui interviennent dans la sécrétion gastrique). Généralement, les antimuscariniques diminuent également la sécrétion gastrique. Cependant, la sécrétion d'acide gastrique n'est pas nécessairement réduite. Apparemment, les antimuscariniques ne peuvent pas contrôler efficacement la sécrétion d'acide gastrique, lorsque les doses utilisées sont dépourvues d'effets indésirables.

La sécrétion d'acide gastrique stimulée par les esters de choline (par exemple méthacholine, carbachol) ou par la pilocarpine est complètement bloquée par l'atropine. La stimulation de la sécrétion d'acide gastrique par l'alcool, l'histamine ou la caféine est réduite mais non éliminée par l'atropine. Les antimuscariniques peuvent diminuer la concentration de mucine et d'enzymes dans les sécrétions gastro-intestinales. L'atropine et les autres antimuscariniques ont un petit effet direct sur les sécrétions pancréatiques, biliaires ou intestinales puisque ces sécrétions sont essentiellement contrôlées par des mécanismes hormonaux et non vagues.

L'administration de doses thérapeutiques d'antimuscarinique produit des effets inhibiteurs prolongés sur la motilité de l'œsophage, de l'estomac, du duodénum, du jéjunum, de l'iléon et du côlon. Ces effets sont caractérisés par une diminution du tonus et de l'amplitude et de la fréquence des contractions péristaltiques. Les antimuscariniques prolongent le temps de transit gastro-intestinal et peuvent potentiellement altérer l'absorption d'autres médicaments.

L'augmentation du tonus et de la motilité gastro-intestinale résultant d'une hypoglycémie induite par l'insuline, d'une stimulation émotionnelle ou de l'administration de morphine et de médicaments parasymphomimétiques est généralement rapidement inhibée par les antimuscariniques. Cependant, dans certains cas, une augmentation du tonus et de la motilité gastro-intestinale résiste à l'inhibition antimuscarinique (par exemple stimulation gastro-intestinale directe résultant de l'action de la vasopressine ou de l'histamine). Les antimuscariniques détendent le sphincter œsophagien inférieur, entraînant une diminution de la pression sphinctérienne. Les antimuscariniques exercent une action antispasmodique sur la vésicule biliaire et les voies biliaires, ce qui est généralement insuffisant pour un effet thérapeutique.

Des doses relativement élevées d'antimuscariniques (par exemple plus de 1 mg d'atropine IV) sont généralement nécessaires pour réduire la sécrétion d'acide gastrique. Ces doses réduisent généralement la sécrétion d'acide gastrique basale ou nocturne d'environ 50%, diminuent la sécrétion d'acide gastrique stimulée par l'histamine ou la pentagastrine d'environ 40%, et diminuent la sécrétion d'acide gastrique stimulée par la prise de nourriture d'environ 30%. L'administration de ces doses relativement élevées d'antimuscarinique peut éliminer la sécrétion d'acide gastrique chez les personnes en bonne santé. Cependant, cette action est moins prononcée chez les personnes souffrant d'ulcères gastro-duodénaux.

Bien que le mécanisme d'action ne soit pas connu, il a été suggéré que l'antimuscarinique, en retardant le transit gastro-intestinal, peut également retarder la libération de sécrétine, retardant l'entrée du

stimulus acide dans le duodénum. Cette action peut indirectement diminuer le volume et l'activité des sécrétions pancréatiques. L'atropine réduit la sécrétion d'amylase chez certains patients dont la sécrétion pancréatique est stimulée par la sécrétine, la sécrétine et l'insuline ou la sécrétine et la pancréozymine, et chez certains patients atteints de pancréatite aiguë. Cependant, il n'y a pas suffisamment de preuves que les antimuscariniques améliorent le pronostic de la pancréatite aiguë. Les effets anti-sécrétoires des antimuscariniques ne persistent apparemment pas pendant des périodes prolongées (généralement moins de 48 heures) après la fin du traitement.

Action sur le système génito-urinaire

L'atropine et les autres antimuscariniques réduisent le tonus et l'amplitude des uretères et les contractions de la vessie. Cependant, l'innervation cholinergique n'est pas complètement bloquée par ces médicaments. Le muscle lisse de la vessie semble moins sensible aux effets antimuscariniques de ces médicaments que tout autre muscle lisse (par exemple du tractus gastro-intestinal). Chez les patients atteints d'uropathie obstructive, les antimuscariniques peuvent provoquer une rétention urinaire. Les antimuscariniques présentent des effets plus prononcés sur les vessies neurogènes. Chez les patients présentant une vessie neurogène réflexe ou non inhibée, l'étendue et la fréquence des contractions non inhibées sont réduites et la capacité vésicale est augmentée par l'atropine (1-4 mg d'atropine par voie orale ou 1,2 mg par voie intraveineuse). Ainsi, l'incontinence associée aux contractions non inhibées est atténuée, le volume d'urine résiduelle et la fréquence des mictions reviennent à la normale chez ces patients. Les antimuscariniques sont inefficaces dans l'inhibition de l'énurésie non neurogène ou fonctionnelle.

L'administration d'atropine (0,5 mg par voie IM) à des personnes en bonne santé n'a aucun effet sur la capacité vésicale, l'urine ou la pression urétrale.

L'administration de 1,2 mg d'atropine par voie IV conduit à la dilatation du bassin, des calices et des uretères et a été utilisée pour mieux visualiser les voies urinaires dans les études d'excrétion urographiques.

L'atropine ne semble pas exercer d'effet pharmacologique sur l'utérus.

Action sur les glandes

Les antimuscariniques réduisent le volume de transpiration car ils inhibent la sécrétion des glandes sudoripares. Lorsqu'ils sont administrés à des doses toxiques, les antimuscariniques peuvent réduire la transpiration afin de voir une augmentation de la température corporelle.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

L'atropine est rapidement absorbée dans le tractus gastro-intestinal. Elle est également absorbée par les muqueuses, les yeux et, dans une certaine mesure, par la peau intacte.

Distribution

L'atropine est rapidement distribuée dans le corps entier. L'atropine franchit la barrière hémato-encéphalique. L'atropine est partiellement métabolisée dans le foie, se lie modérément aux protéines plasmatiques et est excrétée dans l'urine sous forme inchangée et métabolisée. L'atropine a une demi-vie d'environ 4 heures.

L'atropine franchit le placenta, et est excrétée à l'état de trace dans le lait maternel.

Après administration intramusculaire, l'atropine est rapidement absorbée, atteignant des concentrations maximales après 15 à 50 minutes et des effets muscariniques maximaux en 30 – 45 minutes.

Elimination

Environ 30 à 50% de la dose d'atropine administrée par voie IM est excrétée dans l'urine sans transformation ; l'atropine, l'acide tropique et d'autres métabolites sont également excrétés dans l'urine. De petites quantités (jusqu'à 3% de la dose totale administrée) d'atropine peuvent également être excrétées sous forme de dioxyde de carbone dans l'air expiré.

Apparemment, l'atropine ne peut pas être éliminée par hémodialyse.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les effets dans les études non cliniques n'ont été observés qu'à des expositions considérées comme suffisamment supérieures à l'exposition humaine maximale, ce qui indique peu de pertinence pour l'utilisation clinique. Le sulfate d'atropine réduit la fertilité chez les rats mâles, probablement en raison d'un effet inhibiteur sur le transport du sperme et du liquide séminal pendant le processus d'émission. Les résultats des tests de mutagénicité réalisés sur les bactéries étaient négatifs ou non concluants.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Chlorure de sodium
Acide sulfurique
Eau pour préparations injectables.

6.2 Incompatibilités

Le sulfate d'atropine est compatible avec le tartrate de butorphanol et le chlorhydrate de buprénorphine.

Il n'est pas compatible avec les bromures, les iodures, les bases (par exemple, le bicarbonate de sodium, les barbituriques), le bitartrate de norépinéphrine et le bitartrate de métaraminol.

6.3 Durée de conservation

3 ans

Après la première ouverture : Le produit doit être utilisé immédiatement. Dans le cas où il ne serait pas utilisé immédiatement, la durée et les conditions de stockage avant l'utilisation relèvent de la responsabilité de l'utilisateur.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C. Conserver les ampoules dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

Pour les conditions de conservation après la première ouverture du médicament, voir rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Atropine sulfate Noridem 1 mg/ml solution injectable est disponible dans des ampoules en verre limpide et incolore de type I de 2 ml.

Les ampoules sont conditionnées en boîtes de 5, 10, 20, 50 ou 100.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

À usage unique seulement. Jetez tout contenu non utilisé.

La solution doit être limpide et incolore.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Noridem Enterprises Ltd
Evagorou & Makariou
Mitsi Building 3, Office 115,
1065 Nicosia,
Chypre

8. NUMERO (S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

BE572071

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation: {JJ mois AAAA}>
Date de dernier renouvellement: 09/01/2025

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Date d'approbation : 01/2025